**Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Marburg**
Direktor: Prof. Dr. M. Baur.

# ZUR PHARMAKOLOGIE DES HARNSTOFFS XIV

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der
ZAHNHEILKUNDE
der Hohen Medizinischen Fakultät der
PHILIPPS-UNIVERSITÄT
ZU MARBURG

vorgelegt von

**Hermann Albrecht**
approb. Zahnarzt aus Bischhausen, Borken/Land

Marburg 1935
Buchdruckerei Hermann Bauer
in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 28. Juni 1935

Referent: Prof. Dr. med. M. Baur.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Die Arbeiten von Baur[1] und seinen Mitarbeitern Mißfeld[2], Fries[3], Hermelingmeier[4], Fatheuer[5], Kröpelin[6], Hoffmann[7], Barkhausen[8], Frommhold[9], Kalhöfer[10] hatten die permeabilitätssteigernde Wirkung des Harnstoffs ergeben. Es hatte sich gleichzeitig gezeigt, daß neben der vermehrten Durchlässigkeit für Farbstoffe sich diese auch nachweisen läßt für eine Reihe von Pflanzenbasen, und daß unter Umständen direkt eine Verstärkung der Giftwirkung durch Harnstoff nachweisbar ist.

Es war die Frage, inwieweit sich diese verstärkte Giftwirkung als verstärkte Ionenwirkung an biologischen Objekten nachweisen läßt, und ob die Intensität der Giftwirkung, bzw. ein beschleunigter Eintritt der pharmakologischen Reaktion bei der Verwendung anorganischer Salze nachgewiesen werden kann.

Auf Veranlassung von Professor Baur habe ich in der vorliegenden Arbeit daher die Giftwirkung von Kalium, Lithium, Calcium, Barium, Strontium und Magnesium untersucht und gleichzeitig in einer zweiten Versuchsreihe die Auswirkung eines Harnstoffzusatzes bei der Giftwirkung der Metalle untersucht.

Als Testobjekt verwandte ich das isolierte Froschherz.

## Versuchsanordnung.

Ich verwendete bei meinen Versuchen am isolierten Froschherzen die Straub'sche Herzkanüle und die Führer'sche Herzkammer. Durch einen Schreibhebel wurden die Ausschläge auf ein Kymographion übertragen. Zu jeder Versuchsreihe nahm ich Frösche einer Gattung: Rana temporaria oder rana esculenta, Männchen oder Weibchen. Zum Durchspülen benutzte ich Ringerlösung sine $NaHCO_3$, weil sonst in Verbindung mit verschiedenen Metallen sich unlös-

liche Karbonate gebildet hätten. Von jedem Metall setzte ich mir eine Stammlösung an, außerdem noch eine 10%ige Harnstoff-Ringerlösung. Zu jedem Versuch wurden 10 ccm der betreffenden Lösung neu hergestellt und davon 9 ccm mit 1 ccm der 10%igen Harnstoff-Ringerlösung vermischt. Auch wenn ich ohne Harnstoff arbeitete, nahm ich 9 ccm derselben molaren Lösung und füllte 1 ccm Ringer hinzu, um jedesmal gleichmäßige Konzentrationen zu haben. Die Lösung in der Straub'schen Kanüle wurde mit gereinigter Luft durchströmt. Die Zimmertemperatur betrug 18—20°C. Die Versuche wurden in der Zeit von Dezember bis April durchgeführt. An einer Reihe von Vorversuchen habe ich erst die Konzentration bestimmt, die am geeignetsten war.

Zuerst experimentierte ich mit der 1%igen Harnstoff-Ringerlösung um festzustellen, inwieweit das Herz durch die Harnstoffwirkung allein geschädigt wurde. Es stellte sich heraus, daß nach einer halben Stunde die Pulsfrequenz nicht verändert, und daß kaum eine Verkleinerung der Amplitude nachzuweisen war. Die Schädigung mit Harnstoff war demnach so minimal, daß ich sie nicht zu berücksichtigen brauchte, besonders da die einzelnen Versuche jeweils innerhalb einer halben Stunde abgeschlossen waren. Wie aus den späteren Versuchen hervorgeht, habe ich auch verschiedene Resultate der Harnstoffwirkung in Verbindung mit Metallen erhalten. Somit konnte ich in meinen Versuchen die Harnstoffschädigung allein unberücksichtigt lassen.

**Tabelle I.** (50 Versuche).
**Kaliumchlorid.**

| Versuch | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 4. | n/80 KCl | 390 | sofort | T.M. |
| 7. | „ | 340 | „ | „ |
| 8. | „ | 340 | „ | „ |
| 9. | „ | 375 | „ | „ |
| 10. | „ | 480 | „ | „ |
| 11. | „ | 375 | „ | „ |
| 12. | „ | 540 | „ | „ |
| 13. | „ | 405 | „ | „ |
| 14. | „ | 75 | „ | „ |
| 15. | „ | 390 | „ | „ |

**Tabelle Ia.**

Kaliumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff

| Versuch | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 4a | n/80 KCl + 1% Harnstoff | 180 | sofort | T.M. |
| 7a | „ | 120 | „ | „ |
| 8a | „ | 240 | „ | „ |
| 9a | „ | 165 | „ | „ |
| 10a | „ | 255 | „ | „ |
| 11a | „ | 240 | „ | „ |
| 12a | n/80 KCl + 0,5% Harnstoff | 120 | „ | „ |
| 13a | „ | 90 | „ | „ |
| 14a | n/80 KCl + 0,1% Harnstoff | 75 | „ | „ |
| 15a | „ | 375 | „ | „ |

Zur Tabelle I

**Kaliumchlorid.**

Wir können einen deutlichen Unterschied in den Schädigungszeiten feststellen. Bei den Versuchen am Herzen mit Harnstoff + Kaliumchlorid trat bedeutend früher eine Schädigung ein, als mit der gleichen Kaliumchloridkonzentration ohne Harnstoff. Der Grenzwert für den Einfluß des Harnstoffs auf eine Beschleunigung der Schädigung liegt bei einem Harnstoffzusatz von 0,1%. Die Erholungszeiten beider Versuchsreihen sind gleich. Das Herz erholt sich momentan.

Der Durchschnittswert, nach dem Herzstillstand eintrat, beträgt

ohne Harnstoff 381 Sekunden
mit Harnstoff 186 Sekunden

**Tabelle II.** (36 Versuche).

**Lithiumchlorid.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Lithiumchlorid in Ringerlösung. | | | |
| 26a | n/2 LiCl | 525 | 400 | T.M. |
| 17 | „ | 615 | 600 | „ |
| 28a | „ | 615 | — | „ |
| 29 | „ | 465 | 495 | „ |
| 30 | „ | 615 | 990 | „ |
| 31a | „ | 675 | 840 | „ |

**Tabelle IIa.**

Lithiumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff.

| Versuch | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 24 | n/2 LiCl + 1% Harnstoff | 120 | 1065 | T.M. |
| 25 | " | 45 | 270 | " |
| 25a | " | 390 | 390 | " |
| 26 | " | 90 | 480 | " |
| 28 | " | 135 | 360 | " |
| 31 | " | 130 | 330 | " |

## Zur Tabelle II.

## Lithiumchlorid.

Bei den Lithiumchloridversuchen finden wir die typische Harnstoffwirkung ebenfalls bestätigt. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den Schädigungszeiten. Die mit Harnstoff-Lithiumchloridlösungen gespeisten Herzen weisen eine viel schnellere Schädigung auf, als die nur mit Lithiumchlorid gespeisten. An den Erholungszeiten läßt sich im einzelnen nichts genaues feststellen, aber die Summe der Versuche zeigt, daß die Erholungszeiten bei dem mit Harnstoff-Lithiumchloridlösungen geschädigten Herzen kürzer sind.

Der Durchschnittswert, nach dem Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 585 Sekunden
mit Harnstoff 157,6 Sekunden

Der Durchschnittswert, nach dem Erholung eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 663 Sekunden
mit Harnstoff 482,5 Sekunden

**Tabelle III.** (50 Versuche).

Calciumchlorid.

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 30 | n/50 $CaCl_2$ | 585 | 60 | E.W. |
| 31 | " | 450 | 45 | " |
| 32 | " | 375 | 60 | " |
| 36 | " | 600 | 45 | " |
| 41 | " | 645 | 60 | " |
| 45 | " | 405 | 60 | " |
| 30a | " | 60 | 90 | " |
| 31a | " | 60 | 75 | " |

**Tabelle IIIa.**

Calciumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff.

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 30 | n/50 $CaCl_2$ + 1% Harnstoff | 55 | 135 | E.W. |
| 31 | „ | 60 | 105 | „ |
| 32 | „ | 60 | 135 | „ |
| 30a | „ | 30 | 120 | „ |
| 31a | „ | 60 | 105 | „ |
| 32a | „ | 30 | 105 | „ |
| 36 | „ | 60 | 105 | „ |
| 35 | n/50 $CaCl_2$ + 0,5% Harnstoff | 105 | 150 | „ |
| 41 | n/50 $CaCl_2$ + 0,1% Harnstoff | 180 | 135 | „ |
| 42 | n/50 $CaCl_2$ + 0,05% Harnstoff | 315 | 120 | „ |
| 45 | n/50 $CaCl_2$ + 0,01% Harnstoff | 405 | 60 | „ |

Zur Tabelle III.

**Calciumchlorid.**

Die Wirkungen der Erdalkalien mit und ohne Zusatz von Harnstoff am Froschherzen sieht man am deutlichsten bei den Calciumchloridversuchen und zwar fand ich, daß eine n/50 $CaCl_2$-lösung die geeignetste hierzu war. Wir sehen einen grundlegenden Unterschied zwischen der einfachen molaren Calciumchloridlösung und derselben mit Zugabe von Harnstoff. Der Unterschied macht sich in der Zeit der Schädigung sowohl als auch in der Zeit der Erholung bemerkbar. Ich konnte einen Unterschied feststellen bei einer Zugabe von Harnstoff von 1%—0,05%, wie es aus der Tabelle ersichtlich ist. Bei einer Zugabe von 0,01% Harnstoff zeigte sich am Herzen dieselbe Wirkung wie bei einer n/50 $CaCl_2$-Lösung ohne Harnstoff.

Der Durchschnittswert, nach dem Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 366,6 Sekunden
mit Harnstoff 123,6 Sekunden

Der Durchschnittswert, nach dem Erholung eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 39,4 Sekunden
mit Harnstoff 119,5 Sekunden

**Tabelle IV.** (28 Versuche).

**Bariumchlorid.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Bariumchlorid in Ringerlösung. | | | |
| 15 | n/50 $BaCl_2$ | 345 | 135 | T.M. |
| 18 | „ | 600 | 195 | „ |
| 20 | „ | 900 | 225 | „ |
| 25 | „ | 780 | 210 | „ |

**Tabelle IVa.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Bariumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff. | | | |
| 16 | n/50 $BaCl_2$ + 1% Harnstoff | 60 | 75 | T.M. |
| 17 | „ | 210 | 105 | „ |
| 19 | „ | 90 | 90 | „ |
| 21 | n/50 $BaCl_2$ + 0,5% Harnstoff | 90 | 60 | „ |
| 22 | „ | 90 | 60 | „ |
| 22a | „ | 105 | 60 | „ |
| 23 | n/50 $BaCl_2$ + 0,1% Harnstoff | 60 | 60 | „ |
| 24 | „ | 340 | 105 | „ |
| 26 | n/50 $BaCl_2$ + 0,01% Harnstoff | 375 | 105 | „ |

## Zur Tabelle IV.
## Bariumchlorid.

Auch diese Tabellen beweisen, daß der Harnstoff die Permeabilität einer Zelle erhöht. Wir sehen wieder unverkennbar einen Unterschied in den Schädigungszeiten des Bariumchlorids mit und ohne Harnstoff, den man erkannte bis zu einer Harnstoffkonzentration von 0,1%. Die mit einer Harnstoff-Bariumchlorid-Ringerlösung geschädigten Herzen erholen sich viel schneller als die ohne Harnstoff geschädigten, wie wir es schon bei Lithiumchlorid beobachtet haben.

Die Durchschnittszeit, nach der der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 660 Sekunden
mit Harnstoff 157,7 Sekunden

Die Durchschnittszeit, nach der Erholung eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 183 Sekunden
mit Harnstoff 80 Sekunden.

**Tabelle V.** (30 Versuche).

**Strontiumchlorid.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Strontiumchlorid in Ringerlösung. | | | |
| 10 | n/10 $SrCl_2$ | 915 | 105 | T.M. |
| 15 | „ | 435 | 540 | „ |
| 17 | „ | 270 | 180 | „ |
| 18 | „ | 615 | 345 | „ |
| 20 | „ | 870 | 1200 | „ |
| 22 | „ | 420 | 1100 | „ |
| 25 | „ | 540 | 210 | „ |
| 30 | „ | 630 | 600 | „ |

**Tabelle Va.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Strontiumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff | | | |
| 14 | n/10 $SrCl_2$ + 1% Harnstoff | 120 | 1080 | T.M. |
| 16 | „ | 90 | 150 | „ |
| 19 | „ | 450 | 360 | „ |
| 21 | „ | 200 | 675 | „ |
| 23 | „ | 300 | 1245 | „ |
| 24 | n/10 $SrCl_2$ + 0,5% Harnstoff | 240 | — | „ |
| 26 | „ | 150 | 180 | „ |
| 27 | n/10 $SrCl_2$ + 0,1% Harnstoff | 150 | 180 | „ |
| 28 | „ | 360 | 705 | „ |
| 29 | n/10 $SrCl_2$ + 0,01% Harnstoff | 645 | 600 | „ |

Zur Tabelle V.

**Strontiumchlorid.**

Wir sehen in den beiden Tabellen V und Va, daß man in der Schädigungszeit zwischen Harnstoff-Strontiumchloridlösung und Strontiumchloridlösung einen Unterschied findet, die, wie erwartet, bei Zusatz von Harnstoff viel früher eintritt, und daß die Schädigung sofort viel intensiver ist. Auch hier, ähnlich dem Calciumchlorid, geht der Unterschied von einer 1%igen — 0,1%igen Harnstofflösung aus, während bei einem Zusatz von nur 0,01% Harnstoff kein Unterschied mehr besteht. Zwischen Strontiumchloridlösung und Harnstoff-Strontiumchloridlösung läßt sich in der Erholungszeit kein Unterschied feststellen.

Die Durchschnittszeit, nach der der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 585,6 Sekunden
mit Harnstoff 280,5 Sekunden.

Die Durchschnittszeit, nach der Erholung eintritt, beträgt
ohne Harnstoff 535 Sekunden
mit Harnstoff 533,5 Sekunden.

**Tabelle VI.**

**Magnesiumchlorid.** (30 Versuche).

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Magnesiumchlorid in Ringerlösung. | | | |
| 12 | n/35 $MgCl_2$ | 380 | 30 | T.W. |
| 15 | „ | 240 | 30 | „ |
| 15a | „ | 315 | 35 | „ |
| 16 | „ | 105 | 25 | „ |
| 16a | „ | 105 | 15 | „ |
| 17 | „ | 90 | 30 | „ |
| 18 | „ | 225 | 30 | „ |
| 20 | „ | 280 | 25 | „ |
| 21 | „ | 265 | 30 | „ |

**Tabelle VIa.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| | Magnesiumchlorid in Ringerlösung + Harnstoff. | | | |
| 11 | n/35 $MgCl_2$ + 1% Harnstoff | 45 | 15 | T.W. |
| 13 | „ | 75 | 15 | „ |
| 14 | „ | 45 | 45 | „ |
| 14a | „ | 30 | 45 | „ |
| 15 | „ | 40 | 30 | „ |
| 16 | „ | 40 | 30 | „ |
| 16a | „ | 35 | 30 | „ |
| 17 | n/35 $MgCl_2$ + 0,5% Harnstoff | 300 | 75 | „ |

Zur Tabelle VI.

**Magnesiumchlorid.**

Auch bei diesem Metall finden wir, wie aus vorstehenden Tabellen hervorgeht, daß der Harnstoffzusatz eine beschleunigtere Schädigung hervorruft. Bis zu einem Zusatz von 0,5% Harnstoff kann man einen Unterschied in den Schädigungszeiten feststellen. An den Erholungszeiten kann man nichts sicheres erkennen, weil die Zeiten ungefähr mit und ohne Zusatz von Harnstoff gleich sind.

Die Durchschnittszeit, nach der der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 222,7 Sekunden
mit Harnstoff 75,0 Sekunden.

Die Durchschnittszeit, nach der Erholung eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 24,4 Sekunden
mit Harnstoff 35,6 Sekunden

Ergebnis: Sämtliche vorstehende Versuche ergeben eine zeitlich abgekürzte Herzwirkung bei Kalium, Lithium, Calcium, Barium, Strontium, Magnesium bei Zusatz von Harnstoff.

Die schnellere Wirkung bei den Harnstoffversuchen läßt sich meistens nachweisen bis ungefähr 0,01, bzw. 0,05% Harnstoffzusatz. Die Erholungszeiten nach der Giftschädigung sind bei den Harnstoffherzen kürzer mit Ausnahme bei Strontium und Magnesium.

Im Anschluß an die Alkalien und Erdalkalien habe ich die Harnstoffwirkung noch in Verbindung mit einigen anderen Metallen untersucht und zwar: Eisen, Blei und Kupfer.

**Tabelle VII.**

**Eisenchlorid $FeCl_3$.** (26 Versuche).

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 3 | n/1500 $FeCl_3$ | 300 | 525 | T.M. |
| 4 | n/1500 $FeCl_3$ + 1% Harnstoff | 645 | 780 | „ |
| 6 | n/1500 $FeCl_3$ | 180 | 800 | „ |
| 7 | n/1500 $FeCl_3$ + 1% Harnstoff | 1540 | — | „ |
| 9 | n/1500 $FeCl_3$ | 450 | 1050 | „ |
| 8 | n/1500 $FeCl_3$ + 1% Harnstoff | 1125 | 495 | „ |
| 11 | n/1500 $FeCl_3$ | 750 | 900 | „ |
| 10 | n/1500 $FeCl_3$ + 1% Harnstoff | 1275 | — | „ |
| 13 | n/1500 $FeCl_3$ | 1200 | — | „ |
| 12 | n/1500 $FeCl_3$ + 0,5% Harnstoff | 1650 | 750 | „ |
| 15 | n/1500 $FeCl_3$ | 980 | 825 | „ |
| 14 | n/1500 $FeCl_3$ + 0,1% Harnstoff | 1650 | — | „ |
| 17 | n/1200 $FeCl_3$ | 280 | 1005 | „ |
| 16 | n/1200 $FeCl_3$ + 0,1% Harnstoff | 534 | 555 | „ |
| 19 | n/1200 $FeCl_3$ | 225 | 405 | „ |
| 18 | n/1200 $FeCl_3$ + 0,1% Harnstoff | 345 | 165 | „ |
| 21 | n/1200 $FeCl_3$ | 360 | 900 | „ |
| 20 | n/1200 $FeCl_3$ + 0,01% Harnstoff | 375 | 690 | „ |

Zur Tabelle VII.

**Eisenchlorid $FeCl_3$.**

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Harnstoffherzen ganz entgegengesetzt den Erwartungen bis zum Herzstillstand eine längere Zeit brauchen, als die Herzen, die nur mit Eisenchlorid durchspült waren. Diese Versuche verlaufen entgegengesetzt den früheren Versuchen mit Alkalien und Erdalkalien, da bei diesen Versuchen durch Harnstoff eine schnellere Schädigung hervorgerufen wird. Der Unterschied ist bemerkbar bei einer Zugabe von 1% — 0,01% Harnstoff zu der n/1500 bezw. n/1200 Eisenchloridlösung.

Zu der Erholungszeit ist zu bemerken:

Durchspült man das Herz mit Ringer, so erholt sich das Herz bis zu einer bestimmten Amplitude, spült man dann aber noch mit einer Harnstoff-Ringerlösung weiter — ich habe

dazu eine 0,5%ige Harnstoff-Ringerlösung benutzt — so bemerkt man sofort eine verstärkte Systole und eine Zunahme der Amplitude. Spült man sofort nach der Schädigung mit Harnstoff-Ringer, so erholt sich das Herz schneller. Diese Beobachtung bestätigt die Feststellung von früheren Autoren am Skelettmuskel. Die schädigende Substanz wird leichter und rascher aus der einzelnen Muskelzelle herausgewaschen. Wenn man den Durchschnittswert betrachtet, ist festzustellen, daß die Harnstoffherzen sich schneller erholen.

Die Durchschnittszeit, nach der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 533,8 Sekunden
mit Harnstoff 1016,5 Sekunden.

Die Durchschnittszeit, nach der Erholung eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 801,3 Sekunden
mit Harnstoff 572,5 Sekunden.

**Tabelle VIII.** (30 Versuche).

**Bleichchlorid.**

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 7 | n/5600 $PbCl_2$ | 150 | nach 30 Min. keine Erholg. | T.M. |
| 8 | n/5600 $PbCl_2$ + 1% Harnstoff | 825 | 810 | „ |
| 11 | n/5600 $PbCl_2$ | 330 | nach 30 Min. keine Erholg. | „ |
| 10 | n/5600 $PbCl_2$ + 1% Harnstoff | 1235 | „ | „ |
| 9 | „ | 1290 | „ | „ |
| 12 | n/5600 $PbCl_2$ | 300 | „ | „ |
| 13 | n/5600 $PbCl_2$ + 0,5% Harnstoff | 750 | „ | „ |
| 14 | n/5600 $PbCl_2$ | 495 | „ | „ |
| 15 | n/5600 $PbCl_2$ + 0,1% Harnstoff | 525 | 675 | „ |
| 16 | „ | 570 | keine Erholg. | „ |

Zur Tabelle VIII.

**Bleichlorid.**

Die Versuche aus Tabelle 8 zeigen, daß bei Gegenwart von Harnstoff der Herzstillstand verzögert wird. Diese Verzögerung tritt schon ein bei einer Zugabe von 0,1% Harn-

stoff. Da sich das Herz bei der n/5600 Bleikonzentration nicht erholte, habe ich noch einige Versuche mit einer schwächeren Konzentration durchgeführt, die nicht veröffentlicht sind, um festzustellen, ob sich das Herz schneller erholte, wenn ich statt Ringer mit einer Ringer-Harnstofflösung durchspülte. Ich konnte beobachten, daß die Harnstoffherzen sich im allgemeinen schneller erholten und vor allem trat da eine beschleunigte Erholung ein, wo ich mit einer Harnstoff-Ringerlösung das Herz auswusch.

Die Durchschnittszeit, bei der der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 318,8 Sekunden
mit Harnstoff 681,6 Sekunden.

**Tabelle IX.** (18 Versuche).

| Versuch Nr. | Stärke der Lösung | Stillstand nach Sek. | Erholungszeit nach Sek. | Herz eines: |
|---|---|---|---|---|
| 1 | n/400 $CuCl_2$ + 1% Harnstoff | 255 | — | T.M. |
| 2 | n/400 $CuCl_2$ | 150 | — | „ |
| 5 | n/2000 $CuCl_2$ + 1% Harnstoff | 1500 | — | „ |
| 4 | n/2000 $CuCl_2$ | 765 | — | „ |
| 6 | n/1500 $CuCl_2$ + 1% Harnstoff | 750 | — | „ |
| 7 | n/1500 $CuCl_2$ | 300 | — | „ |
| 8 | n/1500 $CuCl_2$ + 1% Hornstoff | 800 | — | „ |
| 9 | n/1500 $CuCl_2$ | 450 | — | „ |
| 11 | n/1500 $CuCl_2$ + 1% Harnstoff | 605 | — | „ |
| 10 | n/1500 $CuCl_2$ | 180 | — | „ |
| 12 | n/1500 $CuCl_2$ + 1% Harnstoff | 975 | — | „ |
| 13 | n/1500 $CuCl_2$ | 450 | — | „ |

Zur Tabelle IX

**Kupferchlorid.**

Aus der Tabelle Nr. IX geht hervor, daß auch hier ähnlich den Versuchen mit Eisenchlorid der Harnstoff eine verzögernde Wirkung in der Schädigungszeit hervorruft. Es trat keine Erholung ein, auch wenn das Herz mit Harnstoff-Ringerlösung durchspült wurde.

Die Durchschnittszeit, nach der der Herzstillstand eintritt, beträgt

ohne Harnstoff 382,5 Sekunden
mit Harnstoff 815,8 Sekunden.

Ergebnis: Bei den geprüften Metallen Eisen, Blei und Kupfer tritt die Schädigung der Herzen bei Zusatz von Harnstoff später ein. Die Versuche stehen also im Gegensatz zu dem ersten Teil der Arbeit, oder im Gegensatz zu der Harnstoffwirkung bei den Erdalkalien: Kalium, Lithium, Calcium, Barium, Strontium und Magnesium.

**Diskussion:**

Wie der erste Teil der Arbeit zeigt, läßt sich die Harnstoffwirkung im Sinne einer verstärkten anorganischen Ionenwirkung nachweisen und zwar ist besonders der Zeitfaktor bis zum Eintritt der Wirkung erheblich abgekürzt. Auch läßt sich mit Ausnahme von Strontium die Giftwirkung schneller auswaschen. Die Erfahrungen mit den Pflanzenbasen und mit den Farbstoffen sind also auf die anorganische Ionenwirkung übertragbar. Nach all den früheren Untersuchungen ist als Ursache die Permeabilitätssteigerung durch Harnstoff auch hier wahrscheinlich. Die Metalle, bzw. Metallsalze verhalten sich entgegengesetzt. Hier muß also eine erschwerte Diffusion angenommen werden, die ihre Erklärung findet in der Tatsache, daß die betreffenden Metallsalze eine Komplexverbindung mit Harnstoff eingehen, die schon auf Grund des viel größeren Moleküls erheblich schwerer diffundieren wird und somit die Harnstoffwirkung nicht zum Vorschein kommen läßt.

## Zusammenfassung.

1. Die permeabilitätssteigernde Wirkung des Harnstoffs kommt als verstärkte Ionenwirkung am Froschherzen zur Geltung. Die Erfahrung mit Alkaloiden und Farbstoffen läßt sich also auf die Giftwirkung von Kalium, Calcium, Lithium, Barium, Strontium und Magnesium übertragen.

2. Bei Metallsalzen (Eisen, Kupfer, Blei) schwächt sich die Giftwirkung durch Harnstoffzusatz ab. Die hier eintretenden Komplexverbindungen diffundieren naturgemäß viel langsamer und zeigen somit keinen Harnstoffeffekt.

---

Herrn Professor Dr. med. M. Baur danke ich für die Überlassung des Themas und für die Mithilfe bei der Arbeit.

## Literaturverzeichnis.


1. Baur: Verhandlungen der Deutsch. Pharmakol. Ges. Königsberg 1930, S. 130 ff.
2. Mißfeld: Inaug. Diss. Kiel 1930.
3. Fries: Inaug. Diss. Kiel 1930.
4. Hermelingmeier: Inaug. Diss. Kiel 1930.
5. Fatheuer: Inaug. Diss. Marburg 1933.
6. Kröpelin: Inaug. Diss. Kiel 1930.
7. Hoffmann: Inaug. Diss. Marburg 1933.
8. Barkhausen: Inaug. Diss. Marburg, noch nicht veröffentlicht.
9. Frommhold: Inaug. Diss. Marburg 1934.
10. Kalhöfer: Inaug. Diss. Marburg 1934.

# Lebenslauf.

Am 8. 4. 1908 wurde ich, Hermann Albrecht, als Sohn des Lehrers Heinrich Albrecht in Bischhausen, Borken/Land, geboren. Ich bin arischer Abstammung und evangelisch. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in das Wilhelms-Gymnasium zu Kassel ein. Von 1929 bis 1931 besuchte ich das Landesgymnasium zu Corbach und legte dort die Reifeprüfung ab. Seitdem studierte ich in Marburg Zahnheilkunde und bestand im Herbst 1932 die zahnärztliche Vorprüfung. Im November 1934 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt. Seitdem bin ich im Pharmakologischen Institut an vorliegender Arbeit tätig gewesen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Baars, Baumann, Baur, Dittler, Eimer, Fliege, Göppert, Grüneisen, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, v. Reckow, Rix, Schubert, Seidel, Versé, Wiedhopf.